

**Der Einfluß der Acetylsalicylsäure auf die
Adrenalin-Dynamik des Nebennierenmarkes
und deren Bedeutung
für die Hyaluronidasehemmung**

Max von Kuepach



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen und Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

DER EINFLUSS DER ACETYLSALICYLSÄURE AUF DIE ADRENALIN
DYNAMIK DES NEBENNIERENMARKES UND DEREN BEDEUTUNG FÜR
DIE HYALURONIDASEHEMMUNG

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von
Max von Kuepach
aus
Laufen/Obb.



München 1957

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. W. Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: 17. DEZ. 1957

Meiner Mutter

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Problematik	5
Eigene Untersuchungen	6
Methodik	6
1. Versuchsreihe	9
2. Versuchsreihe	9
3. Versuchsreihe	17
Statistische Auswertung	20
Besprechung der Ergebnisse	23
Zusammenfassung	25
Literaturverzeichnis	26

PROBLEMATIK

MATHIES und JANKOWSKI (7) konnten mit einer Farbstoff+ Hyaluronidase-Quaddel-Methode zeigen, dass Acetylsalicylsäure (in 1%iger Natr. bicarbonic. -Lösung) bei adrenalectomierten Ratten keine Hyaluronidasehemmung hervorruft, obwohl bei hypophysectomierten Tieren - also bei fehlender innersekretorischer Aktivität der Nebennierenrinde durch Ausfall des ACTH - die bei Normaltieren feststellbare Hyaluronidasehemmung durch Acetylsalicylsäure erhalten bleibt. Es ist daraus zu folgern, dass nicht, wie vielfach vermutet, die Nebennierenrinde sondern das Nebennierenmark für das Zustandekommen einer Hyaluronidasehemmung durch in vivo hyaluronidasehemmende Substanzen notwendig ist.

MATHIES und JANKOWSKI (7) konnten diese Feststellung durch weitere Versuchsergebnisse erhärten, nach denen Adrenalin als Hormon des Nebennierenmarkes auch bei adrenalectomierten Tieren eine Hyaluronidasehemmung hervorruft, wobei allerdings nicht das Adrenalin direkt, sondern bisher nicht näher bekannte Faktoren in der Gegenregulationsphase die Hyaluronidasehemmung bedingen.

MATHIES (4, 5, 6) hat in früheren Arbeiten auf die Zusammenhänge zwischen dem therapeutischen Effekt antirheumatischer Behandlungsmethoden und Hyaluronidasehemmung hingewiesen und letztere als wichtigen Teilfaktor des therapeutischen Prinzips herausgestellt. Da von den meisten in der Rheumatherapie angewandten Behandlungsmethoden bekannt ist, dass sie eine Hyaluronidasehemmung hervorrufen (so ACTH, Cortison, Salicylate, Pyrazol- oder Pyrazolonabkömmlinge, Oestrogene, Vitamin E, Echinacea purpurea, Roskastanie, Moor- (Huminsäure-) und Schwefelbäder, Heparin, Glukuronsäure usw.), blieb weiter zu untersuchen, ob und in welchem Umfange bei den einzelnen Antirheumatica eine Adrenalinausschüttung aus der Nebenniere stattfindet. Zusammen mit den bisherigen Befunden sollen diese Untersuchungen Aufschluss darüber geben, in wie weit der hyaluronidasehemmende Effekt der einzelnen Antirheumatica an eine Adrenalinausschüttung gebunden ist oder auch ohne eine solche zustandekommt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde versucht, ein Bild von den Adrenalinausschüttungsverhältnissen zu erhalten, indem fortlaufend im Anschluss an eine Injektion von Acidum acetylosalicylicum der Gehalt der Nebenniere an Adrenalin bestimmt wurde.

Methodik:

Die Versuche wurden an männlichen Ratten im Gewicht von 60 bis 130 g durchgeführt. Die Katecholaminbestimmung der Nebenniere erfolgte nach der von BRÜGGEMANN, KARG und KÄPELER (1) angegebenen Methode. Die Tiere wurden durch Dekapitation getötet, dann wurden sofort beide Nebennieren entnommen, sorgfältig vom umgebenden Gewebe befreit und gewogen. Anschliessend wird jede Nebenniere in einem trockenen Zentrifugenglas (10 ml), in dem 5 ml 4%ige Trichloressigsäure vorgelegt sind, mit ca. 50 mg Celite 535 und etwas Quarzsand mit einem Glasstab zerrieben. Dann wird durch Blasen oder Absaugen im Vakuum durch einen Glasfilter 3 G 3 filtriert. Vom Filtrat werden 2 ml in ein Reagenzglas pipettiert. Dazu werden 0,1 ml Bromwasser (gesättigte Lösung: 3,5 g ad 100 ml Aqua dest.) und nach kurzem Schütteln innerhalb 5 bis 10 Sekunden (!) 0,1 ml Anilin (3 Vol. % in 9n H₂SO₄) gegeben. Nach Schütteln werden 0,5 ml Dinitrophenylhydrazin in 2%iger Lösung von 9n H₂SO₄ zugegeben. Anschliessend wird das Reagenzglas in ein kaltes Wasserbad gestellt und vorsichtig 5 ml 70%ige Schwefelsäure zugegeben, dann schütteln. Nach 5 Minuten wird die Probe aus dem Wasserbad genommen. Im Elko II-Photometer mit Filter 530 m μ wird dann die Extinktion gegen Blindwert gemessen, der durch das gleiche Verfahren aber ohne Drüse ermittelt wird.

Zur Umrechnung der Extinktionswerte auf die enthaltene Katecholaminmenge ist die Anfertigung einer Eichkurve notwendig. Hierzu wird das gleiche Verfahren mit bestimmten 1-Adrenalinmengen (auf 5 ml Ausgangslösung) statt Nebenniere angewandt. Die Eichkurve (siehe Abb. 1) wurde während der Dauer der Versuche wiederholt kontrolliert.

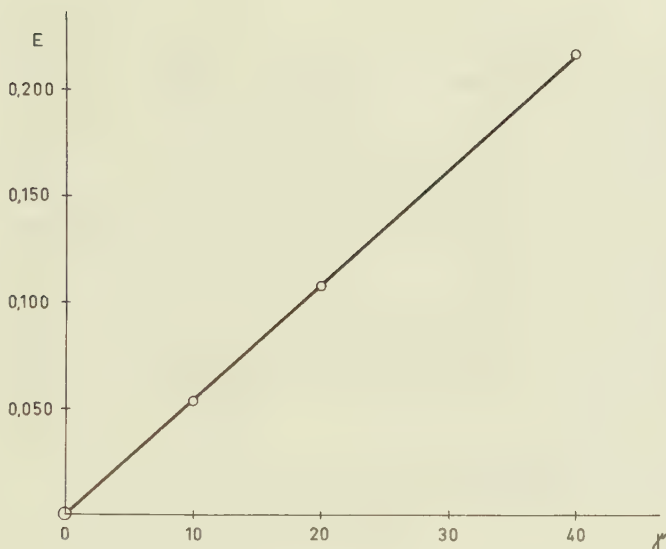


Abbildung 1

Eichkurve

An Hand dieser Eichkurve ist dann der Katecholamingehalt der Nebennieren zu bestimmen. Es wurde der Gehalt beider Nebennieren getrennt bestimmt und schliesslich der Gehalt beider Nebennieren an Katecholaminen auf 100 g Tier bezogen. Nach HÖKFELT (2) ist der Adrenalinhalt der Nebennieren nicht auf das Nebennierengewicht, sondern auf das Körpergewicht der Ratten zu beziehen. Der Katecholamingehalt der Nebennieren steht in ziemlich gleichbleibendem Verhältnis zum Körpergewicht, während das Nebennieren-Gewicht in weiteren Grenzen schwankt, wobei Gewichtsunterschiede auf Kosten eines unterschiedlichen Gewichts der Nebennierenrinde bei gleichbleibendem Nebennierenmark-Gewicht gehen.

Die Dekapitation und Adrenalektomie der Tiere erfolgte zu verschiedenen Zeitpunkten nach Gabe von 50 mg Acetylsalicylsäure (wegen der schlechten Löslichkeit in 1%iger Natr. bicarbonic.-Lösung). Daneben wurden Kontrollwerte bei Normaltieren und nach Injektion von physiologischer NaCl-Lösung ermittelt.

Vers Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.li. NN in mg	Gewicht d.re. NN in mg	Katechol- aminge- halt d.li. NN in ♂	Katechol- aminge- halt d.re. NN in ♀	Katecholamengehalt d.li NN in ♂ bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamengehalt d.re. NN bezogen auf 100 g Tiergewicht
29	89	11,85	11,40	13,05	12,75	14,66	14,32
30	98	10,00	7,60	9,80	9,60	10,00	9,79
31	98	7,80	7,90	12,30	12,60	12,55	12,85
32	106	10,90	9,15	12,30	8,60	11,60	8,11
33	109	12,55	9,40	11,75	9,70	10,77	8,89
34	86	9,80	9,40	11,20	11,00	13,02	12,79
35	86	7,55	8,25	8,25	9,00	9,59	10,46
36	99	12,15	12,15	11,75	7,75	11,86	7,82
37	95	13,30	12,00	11,85	10,65	12,47	11,21
38	96	7,70	7,25	11,30	9,80	11,77	10,21
Arithmetisches Mittel							22,474
Varianz							11,12
Mittlere quadratische Abweichung							3,3345

Tabelle 1
Katecholamengehalt der Nebennieren
unbehandelter Ratten

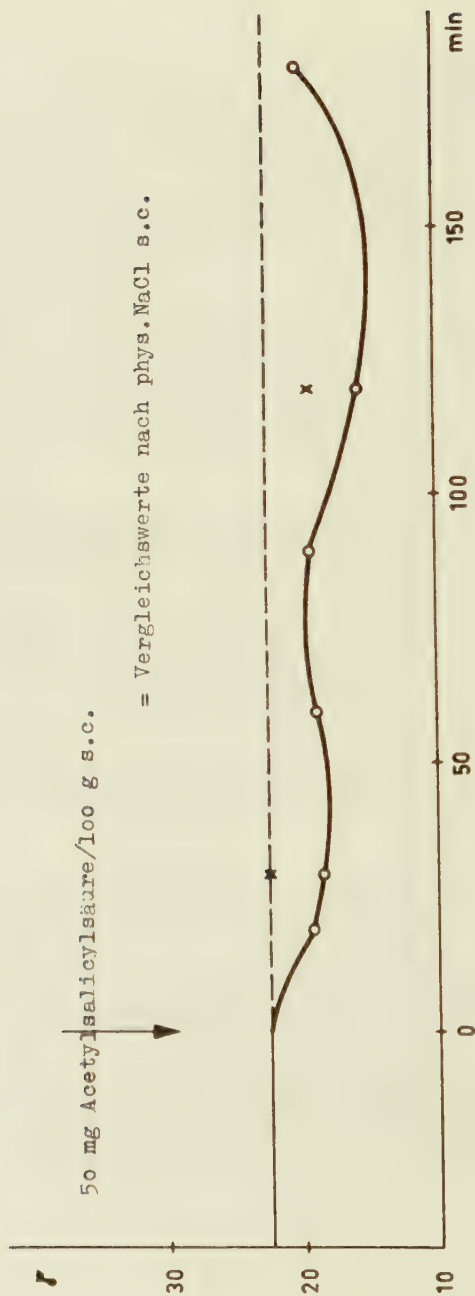
1. Versuchsreihe

Zunächst wurde der Katecholamingehalt der Nebenniere bei Normaltieren bestimmt, um den normalen Gehalt der Rattennebenniere an Adrenalin + Noradrenalin zu kennen. Die Versuchsergebnisse gehen aus der Tabelle 1 hervor und ergeben einen Mittelwert von 22,47 μ g Gesamtadrenalin (Katecholamine) bezogen auf 100 g Tier.

2. Versuchsreihe

Es wurde der Katecholamingehalt beider Nebennieren zu verschiedenen Zeiten nach s. c. Injektion von 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Tier in 1%iger Natr. bicarbonic.-Lösung bestimmt. Die Injektion erfolgte ohne Narkose. Um eine möglichst günstige Verteilung der mit 5 ccm sehr reichlichen Injektionsflüssigkeit zu erreichen, wurde sie auf 2 Körperstellen verteilt.

- a) Der Katecholamingehalt beider Nebennieren zusammen 20 Minuten nach der Injektion der Acetylsalicylsäure beträgt 19,45 μ g /100 g. (Tabelle 2).
- b) 30 Minuten nach s. c. Injektion von 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g beträgt der Mittelwert des Katecholamingehaltes beider Nebennieren 18,41 μ g /100 g Tier. (Tabelle 3).
- c) Bei den 60 Minuten nach s. c. Injektion von 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Tier untersuchten Nebennieren betrug der Katecholaminwert im Durchschnitt 18,81 μ g /100 g. (Tabelle 4).
- d) 90 Minuten nach s. c. Injektion fand sich ein mittlerer Katecholamingehalt von 19,19 μ g /100 g Tier (Tabelle 5).
- e) Der geringste Katecholamingehalt wurde mit 15,70 μ g /100 g 120 Minuten nach s. c. Injektion von 50 mg Acetylsalicylsäure / 100 g Tier gefunden (Tabelle 6).
- f) 180 Minuten nach s. c. Injektion von 50 mg Acetylsalicylsäure / 100 g Tier gingen die Werte bereits wieder auf ein Mittel von 19,99 μ g / 100 g zurück (Tabelle 7).



Vers Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.li. NN in mg	Gewicht d.re. NN in mg	Katechol- aminge- halt d.li. NN in μ	Katechol- aminge- halt d.re. NN in μ	Katecholamengehalt d.li. NN in μ bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamengehalt beider NN in μ bezogen auf 100 g Tiergewicht
94	91	10,70	9,95	10,25	10,10	11,26	22,35
95	99	9,30	8,45	7,30	7,00	7,37	14,44
96	82	10,00	10,60	7,50	7,75	9,14	18,95
97	120	14,15	13,20	10,45	9,20	8,71	16,37
98	92	10,85	10,85	12,30	12,30	13,36	26,72
99	102	8,55	7,30	10,25	8,60	10,04	18,47
115	101	11,00	11,50	10,25	9,90	10,14	19,94
116	105	9,70	8,55	10,30	9,90	9,81	19,23
264	64	7,30	6,20	6,65	5,40	10,39	18,82
265	108	10,60	9,15	12,50	8,60	11,57	19,53
Arithmetisches Mittel							19,446
Varianz							10,91
Mittlere quadratische Abweichung							5,303

Tabelle 2

Katecholamengehalt der Nebennieren

20 Minuten nach s.c. Injektion

von 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Rattengewicht

Vers Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.li. NN in mg	Gewicht d.re. NN in mg	Katechol- aminge- halt d.li. NN in μ	Katechol- aminge- halt d.re. NN in μ	Katecholamengehalt d.li. NN in μ bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamengehalt d.re. NN in μ bezogen auf 100 g Tiergewicht
57	101	11,65	10,50	8,20	7,05	8,12	6,98
58	124	12,15	9,80	9,70	8,50	7,82	6,85
59	94	10,70	10,70	8,40	9,15	8,93	9,73
60	93	12,00	12,00	7,50	7,75	8,06	8,33
61	114	13,50	12,80	9,15	9,25	8,02	8,11
62	89	10,45	9,20	8,40	7,85	9,43	8,82
63	93	15,90	13,05	10,75	11,40	11,55	12,25
64	99	10,95	9,85	8,80	8,40	8,88	8,48
65	96	9,45	9,40	10,55	9,25	10,98	9,63
66	87	8,45	8,15	10,65	9,50	12,24	10,92
Arithmetisches Mittel							($\bar{x}$)
							18,413
Varianz							(s^2)
							10,20
Mittlere quadratische Abweichung							(s)
							3,194

Tabelle 3

Katecholamengehalt der Nebennieren
30 Minuten nach s.c. Injektion von
50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Rattengewicht

Vers Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.li. NN in mg	Gewicht d.re. NN in mg	Katechol- aminge- halt d.li. NN in %	Katechol- aminge- halt d.re. NN in %	Katecholamengehalt d.li. NN in % bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamengehalt d.re. NN in % bezogen auf 100 g Tiergewicht
68	107	9,45	8,35	11,95	10,65	11,16	9,95
69	104	11,00	10,20	9,70	8,40	9,32	8,07
70	133	16,40	14,95	15,95	13,40	11,99	10,07
71	89	10,10	9,20	10,65	9,70	11,96	10,90
72	126	20,15	17,30	13,95	11,35	11,07	9,00
73	114	12,70	12,70	12,10	11,20	10,61	9,82
74	80	7,50	6,85	6,55	6,00	8,18	7,50
75	108	7,80	7,75	6,75	5,90	6,25	5,46
173	79	13,50	12,30	7,65	7,30	9,68	9,24
174	86	12,30	9,90	9,15	6,20	10,64	7,21
Arithmetisches Mittel							18,808
Varianz							11,06
Mittlere quadratische Abweichung							3,26

Tabelle 4

Katecholamengehalt der Nebennieren
60 Minuten nach s. c. Injektion von
50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Rattengewicht

Vers Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	Katechol- aminge- halt d. li. NN in %	Katechol- aminge- halt d. re. NN in %	Katecholamengehalt d. li. NN in % bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamengehalt d. re. NN in % bezogen auf 100 g Tiergewicht
82	83	9,30	8,05	12,25	11,55	14,55	13,91
83	76	8,35	8,00	7,85	6,55	10,33	8,61
84	79	8,50	7,50	9,70	8,25	12,27	10,44
85	82	8,65	7,75	6,95	6,35	8,47	7,74
86	76	8,60	8,05	8,40	6,75	11,05	8,88
87	81	7,50	6,20	6,75	6,55	8,33	8,08
118	94	7,10	6,70	8,40	7,40	8,93	7,87
119	101	9,20	8,10	9,35	9,50	9,25	9,40
120	84	9,90	10,30	6,20	7,30	7,38	8,69
160	85	9,90	9,05	8,25	6,55	9,71	7,71
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)		19,193	
Varianz				(s^2)		15,37	
Mittlere quadratische Abweichung				(s)		3,9205	

Tabelle 5

Katecholamengehalt der Nebennieren
90 Minuten nach s. c. Injektion von

50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Rattengewicht

Vers Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	Katechol- aminge- halt d. li. NN in μ	Katechol- aminge- halt d. re. NN in μ	Katecholamengehalt d. li. NN in μ bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamengehalt d. re. NN bezogen auf 100 g Tiergewicht
163	77	8,45	8,95	5,60	6,00	7,27	7,79
164	80	8,80	7,75	7,65	7,30	9,56	9,12
165	84	8,40	7,95	6,35	6,55	7,55	7,79
166	77	9,00	8,40	7,65	6,75	9,94	8,77
167	76	9,75	8,80	5,20	5,00	6,84	6,57
168	73	7,25	6,20	5,60	5,60	7,67	7,67
178	94	8,10	5,90	7,65	7,00	8,13	7,44
188	79	8,90	7,80	5,20	5,00	6,58	6,32
189	75	10,60	9,40	5,60	5,20	7,46	6,93
190	80	12,45	11,90	7,30	6,75	9,12	8,43
Arithmetisches Mittel							
						($\bar{x}$)	15,695
Varianz							
						(s^2)	4,094
Mittlere quadratische Abweichung							
						(s)	2,023

Tabelle 6

Katecholamengehalt der Nebennieren
 120 Minuten nach s. c. Injektion von
 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Rattengewicht

Vers Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.li. NN in mg	Gewicht d.re. NN in mg	Katechol- aminge- halt d.li. NN in μ	Katechol- aminge- halt d.re. NN in μ	Katecholamengehalt d.li. NN d.re. NN in μ bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamengehalt beider NN in μ bezogen auf 100 g Tiergewicht
185	82	7,00	6,20	6,75	7,10	8,23	8,66
186	85	12,50	11,20	9,35	8,60	11,00	10,11
187	76	9,10	8,70	7,85	6,75	10,32	8,88
191	70	10,00	8,60	9,15	6,75	13,07	9,64
192	73	7,10	7,20	7,65	5,50	10,47	7,53
193	80	8,30	7,50	9,50	8,60	11,87	10,75
197	76	11,30	10,20	8,25	6,95	10,85	9,14
198	88	11,00	9,80	8,05	7,65	9,14	8,69
199	88	13,50	12,45	9,70	9,20	11,02	10,45
267	83	8,80	8,15	8,60	8,05	10,36	9,69
Arithmetisches Mittel							($\bar{x}$)
Varianz							(s^2)
Mittlere quadratische Abweichung							(s)

Tabelle 7

Katecholamengehalt der Nebennieren
 180 Minuten nach s. c. Injektion von
 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Rattengewicht

3. Versuchsreihe

Als Vergleichswerte dienten mit 5 ccm physiologischer NaCl-Lösung gespritzte Tiere.

- a) 30 Minuten nach Injektion von 5 ccm physiologischer NaCl-Lösung betrug der Katecholamingehalt beider Nebennieren im Mittelwert $22,26 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ (Tabelle 8).
- b) 120 Minuten nach Injektion von 5 ccm physiologischer NaCl-Lösung fand sich ein Gehalt der Nebennieren an Katecholaminen von $19,14 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ (Tabelle 9).

Vers Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.li. NN in mg	Gewicht d.re. NN in mg	Katechol- aminge- halt d.li. NN in ‰	Katechol- aminge- halt d.re. NN in ‰	Katecholamenge- halt d.li. NN in bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamenge- halt d.re. NN in bezogen auf 100 g Tiergewicht
76	106	9,85	9,85	7,95	7,10	7,50	7,69
77	78	9,05	7,90	10,10	9,85	12,94	12,62
78	78	8,25	7,25	7,00	6,65	8,97	8,52
79	90	12,00	11,45	10,75	9,55	11,94	10,61
80	91	9,40	9,00	13,95	11,20	15,32	12,30
81	124	14,00	13,30	13,40	10,85	10,80	8,75
100	86	19,45	8,50	9,70	8,60	11,27	10,00
101	101	8,70	8,45	8,40	9,00	8,31	8,91
102	62	15,90	14,90	9,70	10,85	15,64	17,50
161	78	9,05	8,65	9,70	8,25	12,43	10,57
Arithmetisches Mittel				(x)		22,259	
Varianz				(s)		29,45	
Mittlere quadratische Abweichung				(s)		5,4265	

Tabelle 8

Katecholamengehalt der Nebennieren
30 Minuten nach s. c. Injektion von
5 ccm physiologischer NaCl-Lösung

Vers Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.li. NN in mg	Katechol- aminge- halt d.li. NN in μ	Katechol- aminge- halt d.re. NN in μ	Katecholamengehalt d.li. NN in μ bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamengehalt d.re. NN bezogen auf 100 g Tiergewicht
194	95	11,40	9,70	8,60	10,21	19,26
195	89	9,90	8,05	7,65	9,04	17,63
196	85	10,00	8,35	7,55	9,82	18,70
200	81	9,65	8,25	7,65	10,18	20,62
201	89	10,80	8,25	8,60	9,26	18,92
202	87	10,60	9,70	8,60	11,14	21,02
224	83	8,50	7,85	7,10	9,45	18,00
225	80	9,50	7,10	6,75	8,87	17,30
226	79	10,50	7,65	8,80	9,68	20,81
266	80	9,10	7,85	7,45	9,81	19,12
Arithmetisches Mittel						19,138
Varianz						1,798
Mittlere quadratische Abweichung						1,322

Tabelle 9

Katecholamengehalt der Nebennieren
120 Minuten nach s.c. Injektion von
5 ccm physiologischer NaCl-Lösung

Statistische Auswertung

Die Auswertung der Versuche wurde mit Hilfe der einfachen Streuungszerlegung vorgenommen. Diese hat zur Voraussetzung, dass die Streuungen innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen homogen sind. Um diese Voraussetzung zu prüfen, wurde der Bartlett-Test durchgeführt. Der Bartlett-Test führte zu einem $\chi^2 = 47,5875$ bei 23 Freiheitsgraden. (Hierbei sind alle Versuchsgruppen, die gemeinsam mit KAISER (3) und WIESMÜLLER (8) durchgeführt wurden, zusammengefasst.) Dieser χ^2 -Wert überschreitet die Sicherheitsschwelle für 1% (41,638), bleibt aber unter der Sicherheitsschwelle 1‰ (49,728). Damit trifft die Voraussetzung der Streuungshomogenität zu (Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 1% und 1‰.)

Das Ergebnis der Streuungszerlegung ist in Tabelle 10 in der allgemein üblichen Weise dargestellt. Es wurden hierbei alle 24 Versuchsgruppen zusammen mit den Ergebnissen der erwähnten Arbeiten von KAISER (3) und WIESMÜLLER (8) in einer Streuungszerlegung zusammengefasst. Dieses Vorgehen bringt den Vorteil, dass die Zahl der Freiheitsgrade sehr viel grösser wird, als wenn man für jeweils 2 Gruppen getrennt einen Mittelwertvergleich durchführen würde und ist gerechtfertigt, da nach Art der Durchführung der Experimente der Versuchsfehler in allen Gruppen wesentlich gleich sein dürfte. Das $F = 6,2097$ zeigt bei 23 und 216 Freiheitsgraden an, dass wesentliche Effekte vorliegen. Der F -Wert ist höher als der Vergleichswert 1‰ (2,40 bei 24 und 120 Freiheitsgraden).

Art der Varianz	n	SAQ	Varianz	Streuung
Innerhalb der Gruppen	216	2596,69	12,0217	3,47
Zwischen den Gruppen	23	1716,97	74,6509	8,64
Insgesamt	239	4313,66	18,0488	4,25

$n_1 = 23$	$n_2 = 216$	$F = 6,2097$
------------	-------------	--------------

Tabelle 10

Mit Hilfe des t-Testes wurden an Hand der mit der Streuungszerlegung gewonnenen Daten die Mittelwertdifferenzen errechnet, die überschritten werden müssen, wenn ein gesicherter Effekt (gemessen an der Mittelwertdifferenz) vorliegen soll. Diese Differenzen sind in Tabelle 11 für die Irrtumswahrscheinlichkeit 5%, 1% und 1‰ zusammengestellt.

Irrtumswahr- scheinlichkeit	Minstdifferenz zwischen zwei Mittelwerten
5%	2,18
1%	2,87
1‰	3,69

Tabelle 11

Bei der Bewertung der Mittelwertunterschiede wird man nicht nur aus Gründen einer vorteilhaften Beurteilung, sondern nach den Ergebnissen des Bartlett-Testes der Minstdifferenz 3,69 (Irrtumswahrscheinlichkeit 1‰) den Vorzug geben. Aus der nachfolgenden Matrix (Tabelle 12) sind die Mittelwertdifferenzen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen und die jeweilige Irrtumswahrscheinlichkeit ersichtlich, mit denen die Ergebnisse gesichert sind.

	Physiol. NaCl 30'	Physiol. NaCl 120'	Acetyl- salicyls. 20'	Acetyl- salicyls. 30'	Acetyl- salicyls. 60'	Acetyl- salicyls. 90'	Acetyl- salicyls. 120'	Acetyl- salicyls. 180'
Unbeh. Tiere	0, 215	3, 336	3, 028	4, 061	3, 666	3, 281	6, 779	2, 487
Physiol. NaCl 30'		<u>3, 121</u>	<u>2, 813</u>	<u>3, 846</u>	<u>3, 451</u>	<u>3, 066</u>	<u>6, 564</u>	<u>2, 272</u>
Physiol. NaCl 120'			0, 308	0, 725	0, 330	0, 055	<u>3, 443</u>	0, 849
Acetyl- salicyls. 20'				1, 033	0, 638	0, 253	<u>3, 751</u>	0, 541
Acetyl- salicyls. 30'					0, 395	0, 780	<u>2, 718</u>	1, 574
Acetyl- salicyls. 60'						0, 385	<u>3, 113</u>	1, 179
Acetyl- salicyls. 90'							<u>3, 498</u>	0, 794
Acetyl- salicyls 120'								<u><u>4, 292</u></u>

Tabelle 12

Matrix der Mittelwertdifferenzen

Zeichenerklärung:
 signifikant mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit
 signifikant mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit
 signifikant mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Es wurde bereits erwähnt, dass die benutzte Adrenalinbestimmungsmethode von BRÜGGEMANN, KARG und KÄPPELER (1) die Gesamtkatecholamine, d. h. Adrenalin plus Noradrenalin umfasst, wobei die Extinktionswerte für Adrenalin und Noradrenalin die gleichen sind. Der normale Adrenalinanteil der Rattennebenniere beträgt nach HÖKFELT (2) 84%. Es ist bekannt, dass unter verschiedenen Substanzen die Anteile des Adrenalin und Noradrenalin, die aus der Nebenniere ausgeschüttet werden, unterschiedlich in ihrem Verhältnis zueinander liegen können. Da jedoch die Verschiebungen relativ gering sind, können die mit unserer Methodik gefundenen Werte als brauchbarer Massstab für die Adrenalinodynamik gelten, bis mit anderer Methodik die einzelnen Anteile der Katecholamine näher aufgeschlüsselt werden.

Die gewählte Methode zeigt den Gehalt der Nebenniere an Katecholaminen und damit in gewisser Hinsicht bei Abfall der Werte eine Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin, wobei bei einer quantitativen Beurteilung der Ausschüttung zu berücksichtigen ist, dass ein absinkender Gehalt an Katecholaminen aus Ausschüttung und Neubildung resultiert.

Unsere auch in der Kurve der Abb. 2 graphisch dargestellten Ergebnisse zeigen, dass nach Acetylsalicylsäure der Gehalt der Nebenniere an Adrenalin gegenüber dem Normalwert deutlich absinkt und zwar um $6,77\text{ } \mu\text{g}/100\text{ g Tier}$. Das Minimum liegt etwa bei 120 Minuten nach s. c. Injektion. Damit wird mindestens die gleiche Menge Katecholamin in dieser Zeit ausgeschüttet, wenn man eine Neubildung unberücksichtigt lässt. Zum Vergleich sei angegeben, dass MATHIES und JANKOWSKI (7) mit $6\text{ } \mu\text{g}$ Adrenalin/100 g Tier und mit 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Tier eine Hyaluronidasehemmung von 32% bzw. 38% im Rattenversuch erzielten. Diese Werte lassen gute Vergleiche zu.

Schliesslich wurden bei den beiden tiefsten Punkten der Kurven die Katecholaminwerte nach Injektion von physiologischer NaCl-Lösung festgelegt. Sie zeigen, dass auch eine Injektion von physiologischer NaCl-Lösung einen gewissen Stress für das Tier bedeutet, indem 120 Minuten nach der Injektion ebenfalls eine geringe Katecholaminabnahme festzustellen war. Die statistische Auswertung ergibt, dass 120 Minuten nach Acidum acetylosalicylicum-Injektion ein mit 1% Irrtumswahrscheinlichkeit gesicherter Abfall des Katecholamingehaltes von $6,77 \mu$ /100 g gefunden wird, während nach der Injektion von physiologischer NaCl-Lösung der Abfall $3,33 \mu$ /100 g bei einer weit grösseren Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% beträgt. Damit wird gezeigt, dass die Adrenalinausschüttung durch Acidum acetylosalicylicum um $3,44 \mu$ /100 g also um mehr als das Doppelte grösser ist, als sie durch den Stress der Injektion ausgelöst wird.

Im Zusammenhang mit den oben zitierten, dieser Arbeit zugrundeliegenden Befunde von MATHIES und JANKOWSKI (7) besagen unsere Ergebnisse Folgendes: Für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung durch Acetylsalicylsäure (gelöst in 1% Natr. bicarbonic.), ist eine Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark notwendig. Diese Adrenalinausschüttung wurde durch die Bestimmung des Katecholamingehaltes der Nebennieren erfasst, der 120 Minuten nach der Injektion seinen grössten Abfall zeigt.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit der von BRÜGGEMANN, KARG und KÄPPELER inaugurierten Methode zur Bestimmung des Katecholamingehaltes der Nebennieren der aus dem Adrenalin- und Noradrenalin-Anteil resultiert, wird gezeigt, dass nach Acidum acetylosalicylicum (in 1% Natr. bicarbonic.-Lösung) ein deutlicher Abfall des Adrenalin-Gehaltes der Nebennieren auftritt, der den durch den Injektionsstress hervorgerufenen Effekt in einem statistisch fassbaren Ausmass weit übertrifft. Im Zusammenhang mit früheren Befunden von MATHIES und JANKOWSKI, nach denen einerseits Acetylsalicylsäure zum Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung das Nebennierenmark, nicht aber die inkretorische Aktivität der Nebennierenrinde benötigt, und andererseits Adrenalin als Nebennierenmark-Hormon auch bei fehlender Nebenniere im Rahmen einer Gegenregulationsphase zu einer Hyaluronidasehemmung führt, ist zu folgern, dass die Hyaluronidasehemmung durch die Acetylsalicylsäure über eine Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark zustandekommt.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Brüggemann, J., Karg, H. Vitamine und Hormone 7 (1956), 200
und Käppeler, O.:
- 2 Hökfelt, B.: Act. Physiol. Scand. 25 (1951),
Suppl. 92
- 3 Kaiser, I.: Diss. München in Vorbereitung
- 4 Mathies, H.: Fortschr. d. Med. 74 (1956), 35
- 5 Mathies, H.: Pharmazie 12 (1957), 1
- 6 Mathies, H.: Med. Klin. im Druck
- 7 Mathies, H. und Klin. Wschr. im Druck 35 (1957),
Jankowski, A.: 892
- 8 Wiesmüller, J.: Diss. München in Vorbereitung

Abschliessend darf ich Herrn Professor Dr. W. Seitz für die Überlassung des Themas danken.

Herrn Dr. H. Mathies danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die bei ihrer Abfassung erwiesene Unterstützung, ebenso Herrn Dr. H. Baitsch für die Beratung in der statistischen Auswertung.

Lebenslauf

Am 23. März 1932 wurde ich, Max von Kuepach, als Sohn des Bezirks-
oberamtmannes Oskar von Kuepach und seiner Ehefrau Isabella geb.
von Xylander zu Vohenstrauss/Opf. geboren.

Von 1838 - 1942 besuchte ich die Volksschulen in Vohenstrauss und
Landshut - St. Martin.

1942 trat ich in das humanistische Gymnasium in Landshut ein. Ab
November 1946 besuchte ich die Karls-Oberrealschule in Bad Reichen-
hall, wo ich im Sommer 1951 die Reifeprüfung ablegte.

Ich begann das Medizinstudium im Wintersemester 1951/52 an der
Ludwig - Maximilian - Universität zu München. Die ärztliche Vor-
prüfung legte ich hier im Jahre 1954 ab.

